

Юрпольский Д.А., Лагунов А.Ю., Гольшиев А.В.
a.lagunov@narfu.ru

МОБИЛЬНЫЙ ПРИБОР ДЛЯ ОПТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПРОБЛЕМНЫХ УЧАСТКОВ КОЖИ

Аннотация. Природные условия в циркумполярном регионе являются неблагоприятными для жителей, которые там проживают. В связи с тем, что по фототипу кожи жители входят в группу особого риска по меланоме, необходимо регулярно проводить профилактическую диагностику. Большие расстояния и малая населённость территории циркумполярного региона позволяют создавать специализированные дерматологические центры только в крупных населённых пунктах. В остальных пунктах осмотр пациентов ведут врачи общей практики. Качество диагностики заболеваний кожи во многом зависит от опыта и квалификации врача. Для качественной диагностики врачам общей практики необходим прибор, который позволяет по ряду индикаторов дать экспертную оценку новообразования. Нами создана концепция прибора, который помогает врачу выявить меланому.

Ключевые слова: меланома, дерматология, анализ, оптика, мобильный прибор, циркумполярный регион.

Annotation. Natural conditions in the circumpolar region are unfavorable for the inhabitants who live there. Due to the fact that the inhabitants of the skin phototype are in the special risk group for melanoma, it is necessary to carry out preventive diagnostics regularly. Long distances and a small population of the territory of the circumpolar region allow the creation of specialized dermatological centers only in large settlements. In the remaining points, general practitioners examine the patients. The quality of diagnosis of skin diseases depends largely on the experience and qualifications of the doctor. For high-quality diagnostics general practitioners need a device that allows for a number of indicators to give an expert assessment of a neoplasm. We have created the concept of a device that helps the doctor to identify melanoma.

Keywords: melanoma, dermatology, analysis, optics, mobile device, circumpolar region.

Введение

Новообразования кожи являются одним из наиболее распространенных опухолевых заболеваний. Несмотря на то, что в структуре злокачественных новообразований кожи меланома занимает всего 10%, она служит причиной 80% смертей, вызванных злокачественными опухолями кожи [1]. Смертность от меланомы в странах Северной Европы выше, чем в странах Шенгенского договора.

Такой высокий показатель смертности связан с тем, что наиболее подвержены заболеванию меланомой люди, с генетически обусловленной низкой концентрацией меланина: голубоглазые, со светлой кожей, рыжими и светлыми

волосами, легко получающие солнечные ожоги даже при минимальном УФ-облучении. В Северных странах живут люди с таким фототипом кожи. В циркумполярном регионе зимой мало солнечного света, а летом очень много солнечного света. Поэтому у людей возникают солнечные ожоги. Кожные ожоги – признак избыточного УФ-облучения. Повреждая ДНК, ультрафиолет приводит к накоплению мутаций в меланоцитах, увеличивая риск их злокачественного перерождения. Сложные природные условия приводят к тому, что у людей возникают иммунодефицитные состояния. Иммунная система держит под контролем постоянство внутренней среды организма. Особые виды лимфоцитов распознают и уничтожают атипичные клетки с высоким риском трансформации в опухоль. Угнетение иммунитета в пожилом возрасте, в результате терапии различных заболеваний повышает риск развития меланомы. Риск развития меланомы очень высокий не только у людей в Северной Европе, но и во всех странах циркумполярного региона.

Ранняя диагностика и своевременное удаление первичной меланомы кожи – основные составляющие успешного лечения пациента. Если диагноз меланома кожи поставлен больному до наступления активной инвазии и соответствует I уровню этого процесса или состоянию *in situ* (злокачественные клетки находятся только в пределах эпидермиса над базальной мембраной), вероятность излечения близка к 100%. Несмотря на визуально доступную локализацию, удельный вес больных с запущенными стадиями меланомы кожи (III-IV стадии) от числа больных с установленным впервые диагнозом злокачественного новообразования в 2011 г. составил 25,8%, I-II стадию заболевания имели 71,3%, у 2,9% – стадия не установлена [3].

Ранняя диагностика возможно в том случае, если больной вовремя обратиться к квалифицированному специалисту. Квалифицированные дерматологи работают только в крупных населённых пунктах. В крупных населённых пунктах в циркумполярном регионе очень мало. Чаще всего больные обращаются к врачам общей практики. Существуют противоречивые данные относительно диагноза меланомы у врача общей практики. Клинический диагноз рака кожи основан на визуальном осмотре, после биопсии подозрительных поражений. Точность клиницистов сильно варьирует в зависимости от уровня формального обучения и опыта. Например, в ретроспективном исследовании 4741 пигментных поражений кожи оценивали 468 врачей общей практики, отношение к биопсии, определенных как число немеланомы поражений, которые подверглись биопсии для каждого подтвержденного случая меланомы колебалась

от 58:1 до 21:1 для новых врачей по сравнению с опытными врачами общей практики, соответственно. Ряд исследований показали, что точность клинического диагноза меланомы дерматологи варьирует от 49% до 81%, при этом примерно одна трети меланом быть неправильно диагностируются как доброкачественные поражения [4]. Кроме отсутствия опыта, у врачей общей практики очень часто отсутствуют приборы, которые могли бы помочь в диагностике заболевания.

Наше исследование направлено на создание прибора, который помогает врачам общей практики принимать решения. Для создания прибора нам необходимо рассмотреть основные признаки, по которым опытные дерматологи распознают меланому.

Образцы и методика эксперимента

Меланома – злокачественная опухоль, разновидность рака кожи. Источник развития – бесконтрольно делящиеся меланоциты. Эти клетки локализуются в нижних слоях эпидермиса и в роговице глаза. Синтезируя пигмент меланин, они определяют цвет кожи, волос и глаз. Количество меланина напрямую коррелирует с интенсивностью окраски кожи – чем его больше, тем кожа и волосы темнее.

Функция пигмента – защита клеток эпидермиса от повреждающего действия ультрафиолета солнечных лучей и ионизирующей радиации. Накапливаясь в эпидермисе, меланин выступает в роли физического щита, отражая часть излучения. Благодаря антиоксидантным свойствам, пигмент также ингибирует свободные радикалы в клетках кожи, образующиеся при воздействии УФ. Как мы уже отмечали, у людей, живущих в циркумполярном регионе, светлая кожа и светлые глаза, количество меланина сильно занижено.

Избыточная энергия УФ-излучения, не поглощенная меланином, повреждает ДНК меланоцитов. Количество образующихся при этом димеров тимина (нуклеотид, входящий в химическую структуру ДНК) превышает возможности системы репарации генома. В результате искажается генетическая информация, записанная в молекуле ДНК, что приводит к возникновению мутаций. Накапливаясь, мутационный груз рано или поздно приводит к повреждению участков, кодирующих белки, отвечающие за рост и деление меланоцитов. Срыв регуляции клеточного цикла, дающий клеткам возможность бесконечного деления и роста – основной механизм развития меланомы.

Для диагностики меланомы используется достаточно большой спектр профессиональной аппаратуры.

Чаще всего используются DERMOScopy и SIAScopy. Дерматоскопия – это неинвазивный (не предполагающий, каких-либо манипуляций, повреждающих кожных покров) метод диагностики, который помогает провести объективную оценку характеристик подозрительного невуса и сформулировать показания к ее удалению.



a



b

Рисунок 1 – Аппаратура для диагностики меланомы

Процедура дерматоскопии проводится с помощью дерматоскопа (Рис.1а), который увеличивает кожные слои в десятки раз, позволяя тем самым тщательно исследовать не только эпидермис, но и более глубокие слои кожной ткани. Часть дерматоскопов использует кросс-поляризацию, нейтрализует свет, отражаемый от поверхности кожи, позволяя исследователю заглянуть глубже без применения иммерсионных жидкостей. При осмотре с обычной подсветкой нужны иммерсионная жидкость и контактная плата. Ведущие дерматологи настоятельно рекомендуют устройства, которые совмещают кросс-поляризованную и неполяризованную дерматоскопию; исследования также говорят о преимуществах использования обеих методик. SIAscopy (Рис.1b) позволяет дополнительно программным способом определить количество коллагена, общего и дермального меланина, концентрацию гемоглобина в дерме и получить полноцветное изображения новообразования. Оба устройства могут соединяться с фото- или видеокамерами.

Профессиональные приборы предназначены для опытных дерматологов, одним из недостатков приборов является их высокая стоимость, что ограничивает применение среди врачей общей практики. Мы проанализировали работу DERMOScopy и SIAscopy для того, чтобы создать прибор со схожими характеристиками, но с меньшей ценой.

Для лучшей диагностики меланомы мы используем поляризационный дерматоскоп. При обычных условиях, большая часть света, падающая на поверхность кожи, отражается от неё (примерно так, как отражает свет зеркало), создавая блики, вследствие высокого коэффициента преломления рогового слоя кожи (stratum corneum), равного 1,55, по сравнению с коэффициентом преломления воздуха 1,0. Неполяризованные дерматоскопы уменьшают это отражение с помощью жидкого интерфейса, который оптически выравнивает коэффициенты преломления стеклянной контактной платы дерматоскопа (примерно 1,52) и рогового слоя кожи. Исключение воздушной прослойки уменьшает количество света, отражённого от рогового слоя (Рис. 2, голубая линия), и позволяет свету проникать глубже в кожу (Рис. 2, красные и чёрные линии). Свет, многократно отражающийся от структур, лежащих ниже рогового слоя, даёт возможность прямого наблюдения имеющихся там дерматоскопических особенностей.

Поляризованные дерматоскопы уменьшают влияние отражённого от поверхности кожи света с помощью двух поляризующих фильтров, решётки которых находятся под углом 90 градусов. Проходя через поляризатор, стоящий за источником света, свет приобретает упорядоченный характер, и он не будет

пропущен вторым (кроссполяризующим) фильтром, пока не изменит свои свойства. Поскольку поляризованный свет, отражённый от поверхности кожи (Рис. 2, голубые и красные линии), сохраняет свою поляризацию, он будет полностью заблокирован кросс-поляризующим фильтром.

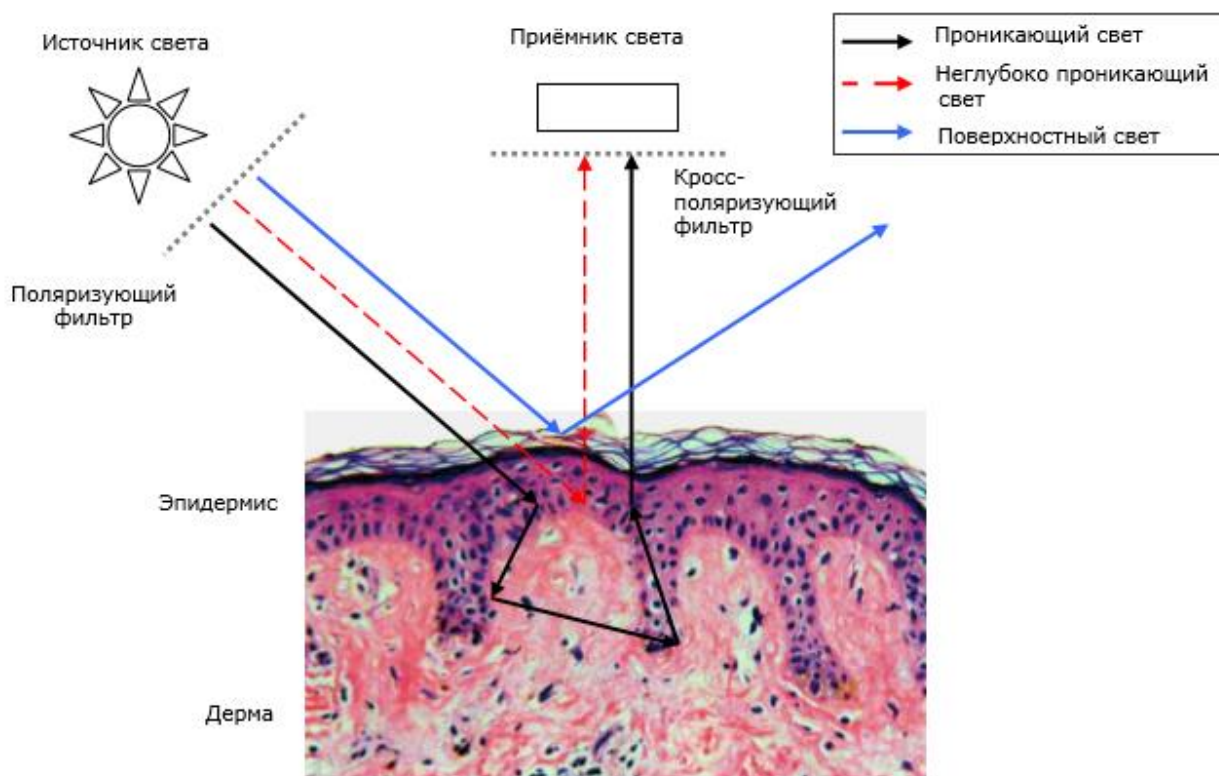


Рис. 1. Проникающий свет многократно рассеивается и отражается; неглубоко проникающий свет частично отражается; поверхностный свет зеркально отражается.

Рисунок 2 – Проникающий свет многократно рассеивается и отражается; неглубоко проникающий свет частично отражается; поверхностный свет зеркально отражается

Поляризованный свет, проникающий вглубь кожи, там рассеивается и претерпевает около 10 хаотичных отражений, вследствие чего он теряет свойства поляризации (Рис. 2, чёрные стрелки). Глубина, которой достигает поляризованный свет перед тем, как пройти десятикратное отражение, составляет приблизительно 60 – 100 микрон. Другими словами, большая часть возвращаемого света отражается от более глуболежащих слоёв кожи (Рис. 2, чёрные стрелки), т.е. не представляет собой неглубоко проникающий (Рис. 2, красная линия) или поверхностно-отражённый свет (Рис. 2, синие стрелки). Эта физика объясняет разницу между наблюдениями при контактной неполяризованной дерматоскопии (КНД) и бесконтактной поляризованной

дерматоскопии (БПД), а также определяет глубину, на которую могут проникать эти виды исследования кожи.

КНД способна давать лучшую визуализацию околоповерхностных слоёв кожи, позволяя легче идентифицировать такие структуры, как милиарные кисты и бело-голубую вуаль, связанные с ортокератозом [9].

Анализ первоисточников позволяет выделить основные признаки меланомы (Таблица 1) [4-6]. Мы будем использовать данные признаки при создании прибора.

Результаты и обсуждение

Функциональная схема прибора приведена на Рис. 3. Управление прибором осуществляется с персонального компьютера или ноутбука. Сигнал через USB порт подаётся на управляющий модуль. Проводной интерфейс USB реализуется на аппаратном уровне в микроконтроллере STM32F103T8U6, этот интерфейс широко распространён и является наиболее простым в использовании. Персональный компьютер определяет устройство как традиционный последовательный интерфейс RS-232. Система (включая светодиоды) питается от USB интерфейса персонального компьютера, следовательно, аппарат не нуждается в дополнительном источнике питания. Мы использовали аналогичную схему в работе [7].

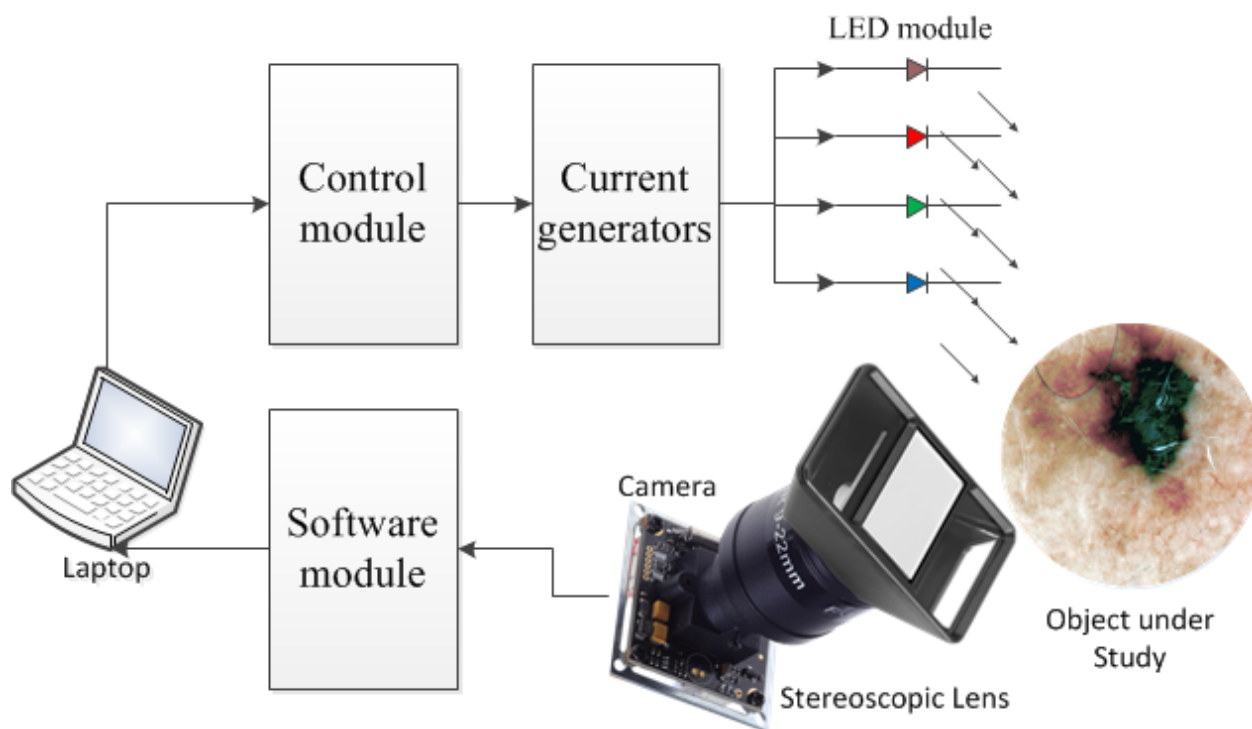
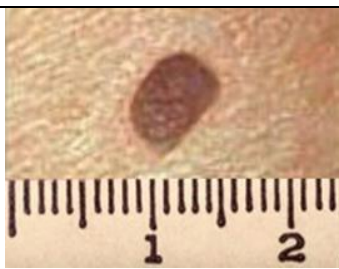
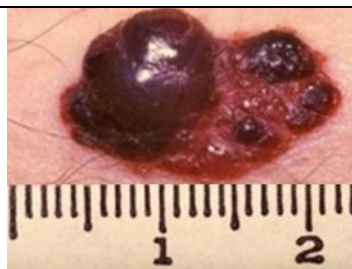
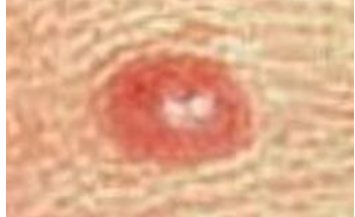













Рисунок 3 – Функциональная схема прибора

Таблица 1 – Признаки меланомы

	Признак	Доброкачественная	Злокачественная	Признак	Баллы
A	Плоский невус менее 6 мм			Горизонтальный (более 6 мм) и/или вертикальный (более 2 мм) рост	18
B	Симметричная			Ассиметричная	24
C	Ровные очертания			Неровные очертания	8
D	Окрашена ровно			Окрашена неровно	32
F	Наличие волосяного покрова			Выпадение волосяного покрова	6
G	Матовая поверхность, кожный рисунок			Глянцевая поверхность и/или отсутствие кожного рисунка	7
H	Единичные случаи кровотечения при травме			Регулярное кровотечение	5

Мы использовали в системе псевдомногозадачный асинхронный режим работы. В системе используется 4 светодиода, которые излучают свет красного, зелёного, синего цвета и инфракрасный. Программный модуль позволяет включать каждый светодиод в отдельности или в комплексе с другими светодиодами, также имеется возможность изменять яркость свечения светодиода в интервале 0...100% с шагом в 0.2%.

Свет падает на исследуемый объект, отражённый свет попадает на стереоскопическую оптическую систему и далее поступает на матрицу, которая преобразует свет в электрический сигнал. При необходимости получения кроссполяризации на излучатель и объектив надеваются поляризационные фильтры. С матрицы сигнал поступает на программный блок, где производится анализ изображения, включая спектроскопическую оценку [8].

Анализ изображения производится по индикаторам. В зависимости от наличия повреждений и степени изменения негуса выставляются баллы по каждому индикатору от А до Н. Баллы суммируются. Чем больше баллов, тем выше вероятность наличия злокачественного новообразования: если новообразование набирает более 65 баллов, то с высокой долей вероятности на исследуемый объект является меланомой; в диапазоне от 51 до 65 баллов – новообразование подозрительное; менее 51 балла – доброкачественное. Врач общей практики может сделать предварительное заключение. При любых сомнениях полученные фотографии могут быть переданы квалифицированным дерматологам в онкологический центр по системе телемедицины.

Заключение

Мы исследовали возникновение новообразований на поверхности кожи, выявили индикаторы, по которым производится скрининг наличия меланомы, разработали прибор, который позволяет врачу общей практики по системе индикаторов сделать вывод о наличии или отсутствии злокачественного новообразования кожи. Мы видим продолжение работы над прибором в совершенствовании технической части и программного обеспечения и проведении клинических испытаний при положительном заключении от этического комитета.

Библиографический список

1. Optical biopsy of epithelial cancers by optical coherence tomography (OCT) / R. Wessels, D. M. De Bruin, D. J. Faber [et al.]. – DOI 10.1007/s10103-013-1291-8 // Lasers in Medical Science. – 2014. – Vol. 29, Is. 3. – P. 1297–1305.
2. World Health Organization : Official site. – URL: <http://www.euro.who.int/en/home> (date of access: 09.07.2018).
3. Arctic administrative areas // Arctic Centre. University of Lapland : Official site. – URL: <https://www.arcticcentre.org/EN/arcticregion/Maps/Administrative-areas> (date of access: 09.07.2018).
4. Filonenko E. V. Photodynamic therapy in patients with skin metastases of melanoma / E. V. Filonenko, L. G. Serova, A. N. Urlova // Biomedical Photonics. – 2015. – Vol. 4, Is. 2. – P. 22–25.
5. Real-time Raman spectroscopy for in vivo skin cancer diagnosis / H. Lui, H. Lui, S. Kalia, H. Zeng. – DOI 10.1158/0008-5472.CAN-11-4061 // Cancer Research. – 2012. – Vol. 72, Is. 10. – P. 2491–2500.
6. Combined Raman and autofluorescence ex vivo diagnostics of skin cancer in near-infrared and visible region / I. A. Bratchenko, D. Artemyev, O. Myakinin, Y. Y. A. Khristoforova // Journal of Biomedical Optics. – 2017. – Vol. 22, Is. 2. – 010901.
7. Polychromatic LED Device for Measuring the Critical Flicker Fusion Frequency / A. Lagunov [et al.] // Computer Systems for Healthcare and Medicine / ed. by P. Bilski, F. Guerriero. – Denmark : River Publishers, 2017. – P. 51–93.
8. Development of the USB-spectrophotometer for studying the spectra of light absorption by substance / N. Abdurahimov [et al.] // AIP Conference Proceedings. – AIP Publishing, 2018. – Vol. 2015. – № 1. – P. 020002.
9. Поляризованная и неполяризованная дерматоскопия // Архивы дерматологии. – Т. 144, № 6. – URL: http://www.deal-med.ru/files2/polyarizovannaya_i_nepolyarizovannaya_dermatoskopiya.pdf (date of access: 09.07.2018).